



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **63101307 A**(43) Date of publication of application: **06.05.88**

(51) Int. Cl

**A61K 7/00****A61K 7/06****A61K 7/48**(21) Application number: **61244789**(71) Applicant: **LION CORP**(22) Date of filing: **15.10.86**(72) Inventor: **NISHIDA YUICHI**(54) **CELL ACTIVATION AGENT COMPOSITION**

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To provide the titled composition exhibiting excellent cell-activation activity and hair growth promoting action and containing a substance relating to tricarboxylic acid cycle and a vesicle dispersion liquid composed of an ethoxylate and a sorbitan polyester of a long-chain fatty acid.

**CONSTITUTION:** The titled composition contains 0.001W10wt% substance relating to tricarboxylic acid cycle (e.g. aspartic acid, acetyl-CoA, etc.) as the 1st

essential component and a vesicle dispersion liquid consisting of (A) an ethoxylate consisting of a polyoxyethylene castor oil ether or polyoxyethylene hardened castor oil ether and (B) 3W30pts.wt. (based on 100pts.wt. of the component A) of a sorbitan polyester of a long-chain fatty acid (preferably 16W18C fatty acid) as the 2nd essential component. The average molar number of added ethylene oxide in the component A is preferably 7W20. Since the above composition has improved transcutaneous absorbability, the effectiveness of the cell activation activity can be improved.

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&amp;Japio

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-101307

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 7/00  
7/06  
7/48

識別記号

庁内整理番号

7306-4C  
7430-4C  
6971-4C

④ 公開 昭和63年(1988)5月6日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 8 頁)

⑭ 発明の名称 細胞賦活剤組成物

⑮ 特 願 昭61-244789

⑯ 出 願 昭61(1986)10月15日

⑰ 発 明 者 西 田 勇 一 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内  
⑱ 出 願 人 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号  
⑲ 代 理 人 弁理士 鈴江 武彦 外2名

## 明 細 書

### 1. 発明の名称

細胞賦活剤組成物

### 2. 特許請求の範囲

(1) 0.001~10重量%のトリカルボン酸サイクル関連物質とベシクル分散液とを含有する細胞賦活剤組成物であって、前記ベシクル分散液は、  
(A)ポリオキシエチレンヒマシ油エーテルおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エーテルからなる群から選ばれた少なくとも1種のエトキシレート、および(B)このエトキシレート100重量部あたり3~30重量部の長鎖脂肪酸のソルビタンポリエステルからなるものであることを特徴とする細胞賦活剤組成物。

(2) 前記(A)成分がエチレンオキシド平均付加モル数7~20のエトキシレートである特許請求の範囲第1項記載の細胞賦活剤組成物。

(3) 前記(B)成分が炭素数16~18の長鎖脂肪酸のソルビタンポリエステルである特許請求の範囲第1項記載の細胞賦活剤組成物。

### 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、優れた毛髪(細胞賦活剤組成物、特に)の生長促進作用を示す養毛剤組成物に関する。

〔従来の技術〕

従来、両親媒性物質が水中においてベシクル即ち小胞体を形成することが知られている。例えば、天然物質中にもリン脂質によるリポソーム、不飽和脂肪酸によるウファソームなどのベシクルが存在している。この種のベシクルは、安定な分散液を形成するため、化粧品や医薬品などへの適用が図られている(特開昭49-118826, 56-75421, 57-42326, 59-130206, 60-208905)。しかし、上述の天然に存在するベシクルは、安全性の点では問題はないが、価格が高いため、大量消費用としては不適當であった。

また、最近に至り、非イオン性界面活性剤によるベシクルの形成について報告されている(特開昭52-6375)。

一方、細胞賦活作用および養毛作用を示すとさ

れる種々の物質があり、それらを含有する細胞賦活剤および養毛剤が知られている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかし、従来の細胞賦活剤および養毛剤は未だ充分な効果を示すものではなかった。即ち、皮膚およびその付属器官である毛髪を賦活する上で重要なポイントは、細胞内におけるエネルギー代謝を亢進させることである。しかし、細胞内のエネルギー代謝を亢進させる物質の多くは水溶性であるため、そのような物質は経皮吸収されず、結果としてその効果を発揮することができなかった。

本発明は、このような事情の下になされたものであって、優れた細胞賦活作用および毛髪生長促進作用を示す細胞賦活剤を提供することを目的とする。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者は、経皮吸収性の向上が細胞賦活剤の有効性を高めるために不可欠の要因であり、かつ細胞賦活剤の用途の拡大をもたらす上にも重要であるとの見地から、従来の細胞賦活剤の欠点を改

グリオキシル酸、グルタミン酸、クエン酸、グアノシン二リン酸 (GDP)、グアノシン三リン酸 (GTP)、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、コエンザイム A (Co-A)、Co-A-SH、コハク酸、ジトリル-CoA、スクシニル-CoA、ニコチンアミド-アデニンジスクレオチド (NAD)、ニコチンアミド-アデニンジスクレオチドリリン酸 (NADP)、フマル酸、シアノコバラミン (ビタミン B<sub>12</sub>)、ピオチン (ビタミン H)、フラビンアデニンジスクレオチド (FAD)、ピルビン酸、ホスホエノールピルビン酸、メチルマロニル-CoA、L-リンゴ酸、リボ酸、ジヒドロリボ酸、を挙げることができる。

これらトリカルボン酸サイクル関連物質の配合量は、適応部位、適応症状により変化し得るが、組成物全量に対し 0.001~10 重量%である。

本発明の細胞賦活剤組成物の第 2 の必須成分は、(A)成分と (B)成分とからなるベシクル分散液である。

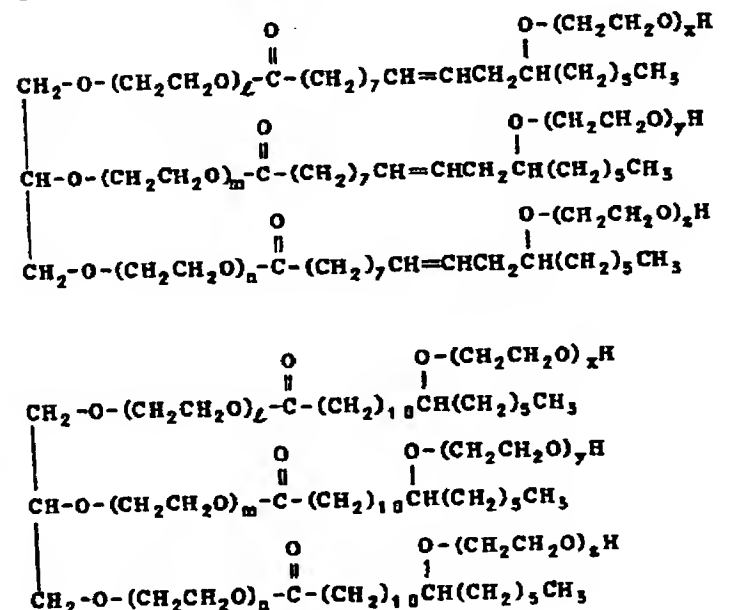
(A)成分として用いられるエトキシレートは、ポリオキシエチレンヒマシ油エーテル又はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エーテルであるが、これ

良すべく鋭意研究を行なった結果、優れた細胞賦活作用を示すトリカルボン酸サイクル関連物質を所定のベシクル分散液に配合することにより、上記問題点を解決し得ることを見出し、本発明をなすに至った。

即ち、本発明の細胞賦活剤組成物は、有効量のトリカルボン酸サイクル関連物質とベシクル分散液とを含有する細胞賦活剤組成物であって、前記ベシクル分散液は、(A)ポリオキシエチレンヒマシ油エーテルおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油エーテルからなる群から選ばれた少なくとも 1 種のエトキシレート、および (B)このエトキシレート 100 重量部あたり 3~30 重量部の長鎖脂肪酸のソルビタンポリエステルからなるものであることを特徴とする。

本発明の細胞賦活剤組成物の第 1 の必須成分であるトリカルボン酸サイクル関連物質としては、アスパラギン酸、アセチル-CoA、アデノシン 5'-三リン酸 (ATP)、アセチルヒドロコハク酸、イソクエン酸、オキサロコハク酸、オキサロ酢酸、

らは、それぞれ一般式



で示される構造を有するものである。

これらのエトキシレートは単独で用いてもよいし、また 2 種以上混合して用いてもよく、そのエチレンオキシド平均付加モル数 (前記の式において  $L+M+N+X+Y+Z$  である) は 7~20、

特に8～15の範囲が好適である。

(b)成分として用いる長鎖脂肪酸のソルビタントリエステルについては、その長鎖脂肪酸残基の炭素数が14～18のもの、特に16～18のものが好ましい。またそのエステル化度は2.5～3.5の範囲、特に2.8～3.2の範囲が好適である。このようなものとしては、例えばソルビタントリパーミテート、ソルビタントリオレート、ソルビタン牛脂脂肪酸トリエステルなどを挙げることができる。

本発明組成物における(A)成分と(b)成分との割合は、(A)成分100重量部当り(b)成分3～30重量部の範囲にすることが必要であり、好ましくは100:5ないし100:25の範囲である。

(A)成分単独の場合は、コンセントリックラメラ液晶は形成されるものの、電子顕微鏡観察によるとベシクルの形成は認められない。

しかしながら、少量の(b)成分を添加すると、界面活性剤がベシクルを形成しやすい曲率で配向してベシクルが形成される。(A)成分と(b)成分との割

本発明の細胞賦活剤は、常法に従って、養毛剤、スャンクリーム、ヘアクリーム、ヘアトニック、ヘアローション、シャンプー、リンス、浴剤、口腔衛生品、栄養飲料、食品、粉体、錠剤、カプセル剤等の医薬品など種々の形態として用いることができる。本発明の細胞賦活剤の有効成分以外の成分は、通常、これらの製造に用いられる慣用のものでよく、例えば、基剤として、蒸留水、アルコール類、多価アルコール類、界面活性剤、油脂類などが配合され、さらに薬効成分として、ビタミン類、ホルモン類、血管拡張剤、アミノ酸類、抗炎症類、皮膚機能亢進剤、角質溶解剤などの他の細胞賦活剤をも同時に配合し得る。

#### 〔作用〕

本発明の細胞賦活剤組成物は、次のような作用の下にその効果を発揮する。即ち、細胞中において男性ホルモン(還元型)が過多となった場合、サイクリックAMPおよびホスホフルクトキナーゼ等の活性が低下し、解糖系が正常に機能しなくなることは知られている。解糖系の能力が低下する

合が前記の範囲内であると、使用した界面活性剤の形成する会合体のほとんど全部がベシクルを形成する。またベシクルの安定性及び担持させた種類の薬効成分の保持力などを考慮して好ましい範囲が選択される。また、(A)成分と(b)成分の含有量は組成物全量に対して0.1～50重量%の範囲が望ましく、さらに1～35重量%の範囲が好適である。

本発明の細胞賦活剤組成物の調製方法については、特に制限はなく、種々の方法を探ることができる。例えば、トリカルボン酸サイクル関連物質、(A)成分および(b)成分の混合物に水を加え混合する方法、これとは逆に上記3成分の混合物を水に加え混合する方法、(A)成分と(b)成分との混合物にトリカルボン酸サイクル関連物質の水溶液を加え混合する方法、およびこれとは逆にトリカルボン酸サイクル関連物質の水溶液に(A)成分と(b)成分の混合物を加え混合する方法を用いることができる。また、これら以外の各成分の添加順序に従って調製することも可能である。

と、それと共役するトリカルボン酸サイクルおよび電子伝達系が阻害され、ATP生産量が低下し、その結果細胞の活力が低下する。しかし、解糖系の能力が低下しても、トリカルボン酸サイクル関連物質を直接投与することにより、トリカルボン酸サイクルおよびそれに共役する電子伝達系が正常な機能を取りもどし、その結果ATP生産量が正常にもどって細胞の活性が復元する。

この場合、トリカルボン酸サイクル関連物質は経皮吸収されにくい、(A)成分と(b)成分とからなるベシクル分散液と組合せることにより、容易に経皮吸収され、その効果を発揮することができる。  
〔実施例〕

以下に、本発明の細胞賦活剤組成物についての試験例および処方例を示し、本発明をより具体的に説明する。

#### 試験例

トリカルボン酸サイクル関連物質と所定のベシクル分散液とを含有する本発明の被験試料と本発明の範囲外の被験試料とについて、それらの育毛

効果、皮膚水分保持能および皮下血流量効果を次のように試験した。なお、本発明に係る被験試料は、ポリオキシエチレンヒマシ油エーテルとソルビタンポリエステルとを加温溶解した溶液にトリカルボン酸サイクル関連物質を加え十分に攪拌した後、エチルアルコールおよび精製水を加えることにより調製したものである。

体重約 2.5 kg のニュージーランドホワイト種雄ワサヤ 6 ないし 8 羽を一群とし、背部を除毛し、休止期にあるもののみを育毛効果の実験に供した。休止期にあるものの除毛した背部に被験試料を各 0.2 ml ずつ、週 2 回、30 ないし 60 日間塗布し、休止期毛が成長期毛に変換するのに要する日数を調べた。その結果を表 - 4 および 5 に示す。なお、表中の「促進日数」とは、被験物質を含まないエタノールを塗布した場合に比べて休止期毛から成長期毛へ何日間促進されたかを示すものである。

一方、皮膚水分保持能及び皮下血流量測定の実験方法は、平常のヒトの前腕部位を軽く石鹸で洗浄し、皮脂を除去し、1 時間後に平常時の皮膚の

伝導度 (Casual 値) と血流量を測定した。皮膚の伝導度の値は皮膚が保持する水分量に比例していることから、皮膚水分保持能の評価に用いた。

試験は各試験試料を 1 日 4 回、2 週間連続して塗布した。そして、最終塗布後 2 時間目に塗布部位を石鹸で洗浄し、1 時間後に皮膚水分保持能を電気伝導度により求め、又、皮膚血流量を測定し、各 Casual 値を 100 とした場合の増加率をもとめた。

なお、表 - 4 および 5 に示す各特性の評価は、下記表 1 ~ 3 に示す基準に従って行なった。

表 - 1

育毛効果の評価基準

促進 日 数	2 3 ~ 3 4	著 効
	1 2 ~ 2 2	有 効
	2 ~ 1 1	無 効

表 - 2

皮膚水分保持能の評価基準

増 加 率 (%)	120 ~ 174	著 効
	106 ~ 119	有 効
	98 ~ 105	無 効

表 - 3

皮下血流量の評価基準

増 加 率 (%)	150 ~ 199	著 効
	110 ~ 149	有 効
	97 ~ 109	無 効

表 - 4

試験系	1	2	3	4	5	6	7	8	9
組成(重量%)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
(トリカルボン酸サイクル関連物質)									
アセチル CoA									
オキサロ酢酸									
クエン酸									
コハク酸									
ピオチン									
シアノコバラミン									
(ポリオキシエチレン化マンノシロース)									
POE(8)硬化ヒマシ油									
POE(10)硬化ヒマシ油									
POE(12)硬化ヒマシ油									
(ソルビタンポリエステル)									
ソルビタントリオレート									
ソルビタントリメチレート									
シグリセリンモノオレート									
エチルアルコール									
精製水									
促進日数	26	31	27	32	28	26	8	11	9
総合判定	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	無効
増加率(%)	120	130	126	140	132	138	103	100	105
効果	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	無効
皮膚水分保持能	160	170	168	188	172	175	99	99	104
皮下血流量	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	無効

表 - 5

試験系	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
組成(重量%)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
(トリカルボン酸サイクル関連物質)													
アスパラギン酸													
アセチル - CoA													
アデノシン5'-三リン酸(ATP)													
オキサロコハク酸													
クエン酸													
α-ケトグルタル酸													
コハク酸													
スクシニル - CoA													
L-リンゴ酸													
フマル酸													
プロピレングリコール													
酢酸													
POE(10)硬化ヒマシ油	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
ソルビタントリオレート	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
エチルアルコール	10												
精製水	残部												
育毛効果	促進日数	25	27	27	27	30	29	32	30	29	28	6	3
	総合判定	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	無効	無効
	増加率(%)	120	122	131	133	136	123	140	129	122	130	101	98
	効果	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	無効	無効
皮膚水分保持能	増加率(%)	165	161	161	170	171	173	188	177	168	160	98	102
	効果	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	無効	無効
皮下血流量	増加率(%)	165	161	161	170	171	173	188	177	168	160	98	102
	効果	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	著効	無効	無効

以上の表-4および5に示す結果から明らかなように、トリカルボン酸サイクル関連物質、(A)成分および(B)成分を含有する本発明の範囲内の被験試料は、いずれも育毛効果、皮膚水分保持能および皮下血流量のいずれにおいても優れた効果を示しているのに対し、それら各必須成分の少なくとも1種を含有しない被験試料は、十分な効果を示していない。

なお、上記ウサギを用いた育毛効果のモデル実験の結果は、実際、人の頭の場合と高い相関があることが確認され、上記試験で育毛効果を認められた物質は、人の頭を用いた実使用テストでも効果が認められた。

#### 処方例

##### 処方例1 (ヘアトニック)

エチルアルコール	70.0 (重量%)
コハク酸	1.0
POE 00 硬化ヒマシ油	5
ソルビタントリオレエート	0.5
L-メントール	0.1

ヒノキチオール	適量
精製水	残部

##### 処方例4 (セットローション)

ポリビニルピロリドン	3.0 (重量%)
プロピレングリコール	2.0
オキザロ酢酸	0.1
POE 04 硬化ヒマシ油	5.0
エチルアルコール	10
ソルビタントリノエート	0.5
香料	適量
精製水	残部

##### 処方例5 (スプレー剤)

###### [原液]

エチルアルコール	70.0 (重量%)
グリセリンモノミリステート	2.0
ビオチン	0.1
クエン酸	0.3
POE 00 硬化ヒマシ油	0.5
ソルビタントリパルミテート	0.1
香料	適量

グリセリン	5 (重量%)
香料	0.5
精製水	17.9

##### 処方例2 (ヘアリキッド)

エチルアルコール	55.0 (重量%)
クエン酸	0.5
ソルビタントリパルミテート	0.3
POE (7) 硬化ヒマシ油	3
ラノリン	1.0
香料	1.0
染料	適量
防腐剤、紫外線防止剤	"
精製水	残部

##### 処方例3 (養毛料)

エチルアルコール	55.0 (重量%)
L-リンゴ酸	1.0
POE (8) 硬化ヒマシ油	9.0
ソルビタン牛脂肪酸トリエステル	1.0
サルチル酸	適量
エチニルエストラジオール	"

精製水	残部
[充填用希釈液]	

原液	35 (重量%)
フレオン	45
LPG	20

##### 処方例6 (パーマメント剤)

###### [第1液]

チオグリコール酸アンモニウム (50%水溶液)	10.0 (重量%)
スクシニル CoA	0.05
アンモニア (28%)	1.5
流動パラフィン	1.0
ソルビタントリオレエート	0.2
プロピレングリコール	4.5
POE 04 硬化ヒマシ油	2.0
金属イオン封鎖剤	適量
精製水	残部

###### [第2液]

臭素酸ソーダ	6.0 (重量%)
防腐剤	適量

精製水	残部	塩化ステアリルジメチルアンモニウム	0.5 (重量%)
処方例7 (フェイスローション)		セトステアリルアルコール	1.5
スルホ石炭酸亜鉛	1.0 (重量%)	POE (8) 硬化ヒマシ油	4.9
エチルアルコール	94.45	流動パラフィン	1.0
リボ酸	0.05	ソルビタントリオレート	0.5
ソルビタントリヘプタデカノエート	0.5	精製水	残部
アロエ ECW	0.5	処方例10 (プロトリートメント)	
POE (8) 硬化ヒマシ油	3.0	塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	0.3 (重量%)
香料	0.5	アデノシン5'-三リン酸	1.0
処方例8 (シャンプー)		POE (8) 硬化ヒマシ油	1.1
ニコチンアミダデニンジスクレオチド	0.01 (重量%)	N-ラウロイルグルタミン酸	1.0
ソルビタン牛脂脂肪酸トリエステル	0.5	POE (8) 硬化ヒマシ油	1.1
ラウリルエーテル硫酸ナトリウム	5.0	N-ラウロイルグルタミン酸	0.1
α-オレフィンスルホン酸ナトリウム	10.0	ソルビタントリリノレート	0.1
ラウリル硫酸トリエタノールアミン	4.0	プロピレングリコール	3.0
カチオン化セルロース	1.0	エタノール	10.0
POE (8) 硬化ヒマシ油	5.0	精製水	残部
精製水	74.49	処方例11 (トリートメント)	
処方例9 (リンス)		N-ステアロイルグルタミン酸	0.5 (重量%)
塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	1.5 (重量%)	イソステアリン酸	0.5
塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	1.0	ビルビン酸	0.5
POE (9) 硬化ヒマシ油	9.0	POE (8) 硬化ヒマシ油	5.0
ソルビタンオレート	1.0	ソルビタントリヘプタデカノエート	0.5
プロピレングリコール	5.0	ヒノキチオール	0.1
フラビンアデニンジスクレオチド	0.2	グリチルリチン酸モノアンモニウム	1.0
精製水	残部	乳酸	0.5
処方例12 (化粧水)		溶性シスチン	0.4
コハク酸	0.1 (重量%)	処方例14 (サンタン化粧品)	
グリセリン	5.0	オキシベンゾン	1.5 (重量%)
POE (8) 硬化ヒマシ油	5.0	流動パラフィン	60.0
エチルアルコール	10.0	POE (7) 硬化ヒマシ油	9.0
アロエケープリキッド	0.5	オリーブ油	28
ソルビタントリパルミテート	0.5	オキザロコハク酸	0.5
イルガサン DP-300	0.1	ソルビタン牛脂脂肪酸トリエステル	1.0
精製水	78.8	香料	適量
処方例13 (パック)		酸化防止剤	
ポリビニルアルコール	15.0 (重量%)	処方例15 (アフターサンバーン化粧品)	
カルボキシメチルセルロース	5.0	亜鉛華	1.0 (重量%)
グリセリン	5.0	グリセリン	1.0
エチルアルコール	64.0	ソルビタントリパルミテート	0.1



POE (4) 硬化ヒマシ油	1.0
ユウカリ油	0.1
エチルアルコール	3.0
イソクエン酸	0.5
アロエ ECW	2.0
イソプロピルメチルフェノール	0.2
精製水	91.2

## 処方例 16 (スプレー制汗剤)

塩化ヒドロキシアルミニウム	1.0 (重量%)
ニコチンアミドアデニンジスクレオチドリ酸	0.05
タルク	1.0
POE (4) 硬化ヒマシ油	5.0
SiO <sub>2</sub>	0.2
ソルビタントリエレエート	0.5
ミリスチン酸イソプロピル	1.0
カルニチンヘプタデカン酸エステル	0.8
環状シリコーン	1.0
エチルアルコール	9.2
フロン 11/12 = 7/3	70.0
LPG	10.25

オキサロ酢酸	0.02
ビタミン B <sub>12</sub>	0.003
ビオチン	0.01
コハク酸	0.5
POE (4) 硬化ヒマシ油	9.0
ソルビタントリエレエート	1.0
エタノール	10.0
精製水	残部

この組成のものを水で20倍に希釈して使用する。

## 〔発明の効果〕

以上説明したように、本発明によると、優れた細胞賦活作用および毛髪生長促進作用を示す細胞賦活剤組成物が提供される。

## 処方例 17 (バスオイル)

ヘキサデシルアルコール	30.0 (重量%)
ポリエチレングリコール300	23.0
POE (4) 硬化ヒマシ油	7.0
エチルアルコール	28.0
ソルビタントリエレエート	0.7
コハク酸	10.0
香料	適量

## 処方例 18 (アフターシェービングローション)

エチルアルコール	10.0 (重量%)
ジプロピレングリコール	1.0
ソルビタントリパルミテート	0.5
POE (4) 硬化ヒマシ油	5.0
スルホ石炭酸亜鉛	0.2
フマル酸	0.3
香料	適量
サルチル酸	0.5
精製水	残部

## 処方例 19 (洗口剤)

アセチル Co-A	0.01 (重量%)
-----------	------------